Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Stoffwechselveränderungen unter Einwirkung von Kallikrein vor und nach ergometrischer Belastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dr. med. Friedrich Burchhardt

aus Göttingen

Würzburg, den 1.2. 1980

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

Stoffwechselveränderungen unter Einwirkung von Kallikrein vor und nach ergometrischer Belastung

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dr. med. Friedrich Burchhardt

aus Göttingen

Würzburg, den 1.2. 1980

Referent:	Professor Dr. med. W. Gross
Korreferent:	Professor Dr. med. H. Franke
Dekan:	Professor Dr. med. K.H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 22.2.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Gabriele Schwarz gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	2
	1. Untersuchungsgut	2
	2. Versuchsaufbau	3
	a) Voruntersuchung	3
	b) Erstversuch	3
	c) Zweitversuch	6
III.	LABORMETHODEN	7
	1. ATP-Bestimmung	7
	2. Lactatbestimmung	9
	3. Pyruvatbestimmung	10
	4. Glucosebestimmung	11
	5. Messung der Blutgase und der Werte des Säure-Basen-Systems	12
	6. Lungenfunktionsmessung	13
	7. Spiroergometrie	13
	8. Statistische Auswertung	14
IV.	UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	15
	1. Verhalten von ATP im Vollblut	15
	2. Verhalten von Lactat im Vollblut	16
	3. Verhalten von Pyruvat im Vollblut	17
	4. Verhalten von Glucose im Vollblut	18
	5. Verhalten der Blutgase und des Säure-Basen-Systems des Blutes	19
	5.1. pH	19
	5.2. pCO_2	20
	5.3. pO_2	21
	5.4. HCO_3	22
	5.5. TCO_2	23
	5.6. BE	24
	5.7. SBE	25
	5.8. SAT	26
	5.9. SBC	27
	6. Verhalten der statischen und dynamischen Lungenvolumina und der Diffusionskapazität	29
	7. Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen	29
	7.1. Leistung	29
	7.2. Puls bei maximaler Leistung	30
	7.3. Puls in Ruhe und 10 min nach maximaler Leistung	30
	7.4. Verhalten im Steady State	30
	7.5. AMV	31

Seite

7.6. Maximale Sauerstoffaufnahme (= VO_2) 31
7.7. Maximale Sauerstoffaufnahme je kg Körpergewicht (= VO_2/kg KG) 31
7.8. Volumen Sauerstoff je Pulsschlag bei maximaler Leistung 31
8.1. Der respiratorische Quotient (= RQ) 32
8.2. Das Atemäquivalent 32
9.1. Verhalten der Leistung in Watt 33
9.2. Pulsverhalten 34

IV. DISKUSSION 35

V. ZUSAMMENFASSUNG 39

LITERATURVERZEICHNIS I - III

Abkürzungen

ÄÄQ	Atemäquivalent
AMV	Atemminutenvolumen (l)
ATP	Adenosintriphosphat (mg/100 ml)
BE	Base Excess (mmol/l)
MFM	Mittlerer Fehler des Mittelwertes
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
EAV	Einatemvolumen (l)
FEV_1	Forciertes exp. Sekundenvolumen (l)
$FEV_{\%}$	Forciertes exp. Sekundenvolumen in % der VK
MEF	Mittlerer Expirationsflow in l/sec
HCO_3	Carbonat
n. T.	nach Tabletteneinnahme
pO_2	Arterieller Sauerstoffdruck (mm Hg)
pCO_2	Arterieller Kohlendioxyddruck (mm Hg)
pH	aktuelles pH aus nativem Blut
RQ	Respiratorischer Quotient
RV 1	Residualvolumen (l)
RV %	Residualvolumen in % der Soll-Totalkapazität
SBE	Standard Base Excess (mmol/l)
SAT	Sauerstoffsättigung (%)
SBC	Standard Bicarbonat (mmol/l)
TCO-SB	Diffusionskapazität (ml)
TCO/m^2	Diffusionskapazität pro m^2 Körperoberfläche (ml)
TK	Totalkapazität (l)
VC	Vitalkapazität (l)
VO_2	maximale Sauerstoffaufnahme (l/min)
VO_2/kg KG	maximale Sauerstoffaufnahme je kg Körpergewicht (l/min kg)
v. T.	vor Tabletteneinnahme

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0129

I. E I N L E I T U N G

Vor mehr als 50 Jahren wurde das Kallikrein entdeckt und einige Jahre später in die Therapie der Durchblutungsstörungen eingeführt.
Am Anfang stand die gefäßerweiternde und blutdrucksenkende Wirkung der Kinine. 1925 konnte Frey zeigen, daß die körpereigene Substanz, das Kallikrein, in der Lage ist, beim Tier im Experiment den Blutdruck zu senken. Wollheim fand wenig später eine Substanz, die er Depressan nannte und die bei der Hypertonie eine Rolle spielte.
Ausgehend vom Kallikrein wurde als durchblutungsfördernde Substanz das Padutin entwickelt. Dieses benutzte man als injizierbare Spezialität. Die Resorption über den Gastro-Intestinal-Trakt bei oraler Anwendung erschien zunächst fraglich. Nachdem in jüngster Zeit gezeigt werden konnte, daß diese Substanz auch bei oraler Anwendung Wirkung zeigt (Kienitz, Schill, Schirren, Nedjabat, Vorberg, Haberland), steht sie noch mehr im Brennpunkt der Diskussion.
Held und andere untersuchten den Einfluß dieser Substanz auf den Sauerstoffmangel des Gehirns. Ferner wurde von diesen Autoren ein erhöhter Spiegel von ATP in den Erythrozyten beobachtet.
Ausgehend von diesen Literaturangaben stellte sich uns die Frage, ob es gelingen würde mit einer derartigen Substanz unter Belastungsbedingungen Hinweise über ihre Stoffwechselwirksamkeit zu erhalten. Hierbei stand vor allen Dingen die Frage zur Diskussion, ob es unter Belastungsbedingungen der Ergometrie möglich sei einen signifikanten Unterschied im Lactat- und Pyruvatspiegel nachzuweisen. Dies würde bedeuten, daß eine Gefäßerweiterung zu einem besseren Umsatz an Milchsäure führen würde.

II. METHODIK

1. Untersuchungsgut

Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten in der Zeit vom 28.11.77 bis zum 22.2.78 in 40 Messungen an 20 freiwilligen Probanden.
Von den Probanden waren 3 weiblichen, 17 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 24 Jahre. Der jüngste Proband war 19,1, der älteste 37,8 Jahre alt. Das Durchschnittsgewicht lag bei 76,25 kg, gemessen jeweils vor dem Erstversuch.
Das geringste Gewicht bei einer 167 cm großen Probandin betrug 55 kg; das höchste Gewicht bei einem 189 cm großen Probanden betrug 103 kg.
Unter den Probanden waren keine Hochleistungssportler, 4 gaben jedoch an, regelmäßig zu trainieren.

2. Versuchsaufbau

Die Durchführung gliederte sich in drei Abschnitte

A) Voruntersuchung
B) Erstversuch
C) Zweitversuch

2.a. Voruntersuchung

Mit der Voruntersuchung sollten erkrankte Probanden ausgeschieden werden. Vor jeder ergometrischen Belastung führten wir daher folgende Untersuchungen durch:

1) Blutbild: Zählung von Leukozyten und Erythrozyten, Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, Hb_E, MCHC, BSG.
2) Serumelektrophorese: $alpha_1$, $alpha_2$, ß, γ-Globuline.
3) Serumanalyse folgender Parameter: Natrium, Kalium, Triglyceride, Kreatinin, Eisen, Kupfer, Cholesterin, Calzium, anorganisches Phosphat, Gesamtbilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, Harnstoff, Stickstoff, Glucose, LDH, alkalische Phosphatase, GOT, GPT, γ-GT.
4) Ruhe-EKG.
5) Allgemeine klinische Untersuchung.

Alle Probanden waren, soweit diese Parameter eine solche Aussage zulassen, gesund.

2.b. Erstversuch

Vor der ergometrischen Belastung wurde eine Lungenfunktionsprüfung und eine Messung der Diffusionskapazität am Pneumotestgerät der Fa. Jaeger ausgeführt.

Folgende Größen wurden zur Auswertung herangezogen:

1) EAV = Einatemvolumen in Liter
2) TK = Totalkapazität
3) RV_l = Residualvolumen in Liter
4) $RV_\%$ = Residualvolumen in % der Soll-Totalkapazität

5) TCO-SB = Diffusionskapazität - Single breath
6) TCO/m^2 = Diffusionskapazität pro m^2 Körperoberfläche
7) VC = Vitalkapazität
8) FEV_1 = Forciertes expiratorisches Sekundenvolumen (Tiffenau) in Liter
9) $FEV_{\%}$ = Forciertes expiratorisches Sekundenvolumen in % der Vitalkapazität
10) MEF = Mittlerer Expirationsflow in Liter pro Sekunde.

Bis auf den MEF gab der Kleincomputer von obigen Daten auch die Sollwerte an.

Die ergometrische Belastung lief wie folgt ab:

1) Entnahme von einem Röhrchen ungestauten Venenblutes zur Bestimmung von ATP, Lactat, Pyruvat und Glucose. Sofortige Enteiweißung dieses Blutes (Beschreibung siehe Abschnitt Labormethoden).
2) Der Proband sitzt eine Zeit lang auf dem Sessel und atmet bereits durch das Mundstück, um sich an die neue Atemweise zu gewöhnen. Die Nase verschloß eine Nasenklemme.
3) Einreiben und massieren eines Ohrläppchens mit Finalgon^R zur späteren Abnahme von arterialisiertem Blut.
4) Entnahme von arterialisiertem Blut aus dem Ohrläppchen mit einer Glaskapillare. Bestimmung der Blutgase.
5) Zu Kontrollzwecken wurde ein Monitor-EKG geschrieben. Dieses Gerät registrierte gleichzeitig die Pulsfrequenz (SIRECUST BSM 2 der Firma Siemens).
6) Messung des Blutdruckes zur Kontrolle.
7) Registrierung der Ruhebedingungen für mindestens drei Minuten, die Mittelwerte von Puls und RQ (=Respiratorischer Quotient) wurden zur Auswertung herangezogen.

8) Beginn der ergometrischen Belastung mit 0 Watt und Umdrehungszahl ca. 60 U/min Dauer 1 min. Der Proband konnte die geleistete Umdrehungszahl durch ein Anzeigegerät kontrollieren und wurde angewiesen, während des ganzen Versuches ca. 60 U/min einzuhalten. Am Ergometer wurde die drehzahlunabhängige Watteinstellung gewählt, das heißt bei langsamerem Treten wird die erforderliche Kraft größer, so daß die Leistung konstant bleibt.

9) Von diesem Zeitpunkt Steigern der Wattzahl um 1/2 Watt pro min, pro kg Körpergewicht, wobei der Zeitpunkt durch das Datenausgabegerät angegeben wurde, das pro Minute zweimal ausdruckte.

10) Bei einem Puls von etwa 125 - 130 Schlägen je min wurde die Wattzahl für drei Minuten beibehalten. Diese Phase wurde als Steady state (= STST) bezeichnet. In der dritten Minute des STST wurde Blut zur Blutgasanalyse aus dem Ohrläppchen entnommen.

11) Nach dem STST wieder Steigern der Wattzahl um 1/2 Watt pro min pro kg Körpergewicht bis zur individuellen Leistungsgrenze. Da der Computer alle halbe Minute ausdruckte (hörbar für den Probanden), wiesen wir den Probanden an möglichst bis zum Ausdrucken durchzuhalten. Unmittelbar nach der maximalen Belastung wurde:
   a) zur ATP-, Lactat-, Pyruvat- und Glucosebestimmung ein Röhrchen ungestautes Venenblut entnommen und sofort enteiweißt,
   b) zur Blutgasanalyse Blut aus dem Ohrläppchen entnommen und
   c) zu Kontrollzwecken Blutdruck gemessen und EKG geschrieben.

12) Der Proband blieb noch längere Zeit am Mundstück. Puls und RQ 10 Minuten nach maximaler Belastung sowie die Zeit, nach der der RQ wieder kleiner als eins war, zogen wir zur Auswertung heran.

13) 15 und 30 Minuten nach maximaler Belastung wurde nochmals zur Blutgasanalyse Blut aus dem Ohrläppchen entnommen. Der Proband ruhte bis zum Ende der letzten Untersuchung.

2.c. Zweitversuch

Der Zweitversuch fand sieben Tage später statt.
Die Probanden waren angewiesen, 3 mal 2 Tabletten Padutin 100 jeweils zu den Mahlzeiten einzunehmen. Erste Einnahme am Abend des Erstversuchs, letzte Einnahme am Mittag vor dem Zweitversuch, so daß insgesamt 42 Tabletten eingenommen wurden.
Der Aufbau des Zweitversuches entsprach dem des Erstversuches.

III. L A B O R M E T H O D E N

1. ATP-Bestimmung im Vollblut

Die enzymatische Bestimmung der Konzentration des Adenosin-5-triphosphats führte ich am Photometer "Eppendorf" durch in Anlehnung an die Methode von TH. BÜCHER. Der Apparat war mit einem Kompensationsschreiber gekoppelt. Den heizbaren Küvettenhalter hielt ich konstant auf 25° C und nahm die Messung gegen Luft bei einer Wellenlänge von 365 nm vor.

1.1. Prinzip

ATP phosphoryliert in der von 3-Phosphoglycerat-kinase (PGK) katalysierten Reaktion Glycerat-3-phosphat zu Glycerat-1,3-diphosphat:

(a) Glycerat-3-phosphat + ATP $\xrightarrow{PGK + Mg^{++}}$ Glycerat-1,3-diphosphat + ADP.
Das entstandene Glycerat-1,3-diphosphat wird durch NADH zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat reduziert, wobei Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) als Katalysator wirkt:

(b) Glycerat-1,3-diphosphat + NADH + H^+ $\xrightarrow{GAPDH}$ Glycerinaldehyd-3-Phosphat + NAD + Phosphat.
Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird durch Triosephosphat-Isomerase (TIM) in Dihydroxyacetonphosphat umgebildet:

(c) Glycerinaldehyd-3-Phosphat $\xrightarrow{TIM}$ Dihydroxyacetonphosphat.
Dihydroxyacetonphosphat wird in Anwesenheit von Glycerinphosphat-dehydrogenase (GDH) als Katalysator durch NADH reduziert; es entsteht Glycerin-1-phosphat:

(d) Dihydroxyaceton-phosphat + NADH + H^+ $\xrightarrow{GDH}$ Glycerin-1-phosphat + NAD.
Die in den Reaktionen (b) und (d) verbrauchte Menge NADH ist äquivalent der doppelten Menge ATP. NADH wurde photometrisch bei Hg 365 nm bestimmt.

1.1. Durchführung

1.2.1. Reagenzien:

Lösung 1: 0,5 M Triäthanolaminpuffer (pH 7,6)
4 mM Magnesiumsulfat
6 mM Glycerat-3-Phosphat

Lösung 2: 2,5 mM NADH

Lösung 3: GAPDH/PGK/GDH/TIM (7 mg GAPDH/ml, 1 mg PGK/ml
2 mg GDH / TIM ml)

1.2.2. Enteiweißung:

4,0 ml 0,g N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit
1,0 ml Blut gemischt und anschließend 10 - 12 min zentrifugiert.

1.2.3. Bestimmungssatz:

In eine 10 mm Küvette wurde pipettiert:
2,0 ml Lösung 1
0,2 ml Lösung 2
0,2 ml Überstand nach Enteiweißung
mit dem Plastikspatel wurde gemischt und Extinktion E_1 nach 3 - 4 min gemessen. Danach Zugabe von
0,2 ml Lösung 3.
Nach dem Stillstand der Reaktion (10 min) wurde die Extinktion E_2 abgelesen.

Den Bestimmungssatz führte ich jeweils doppelt durch und bildete den Mittelwert.
Die Extinktionsdifferenz $E_1 - E_2 = \Delta E$ wurde mit dem Umrechnungsfaktor 438 multipliziert, das Ergebnis war dann die ATP-Konzentration in mg/100 ml.

2. Lactatbestimmung im Vollblut

2.1. Prinzip (nach GUTMANN, J., WAHLEFELD, A.W.)

L-Lactat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktion durch NAD zu Pyruvat oxydiert.

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + NADH + H^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD. Durch NAD-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des gebildeten Pyruvats mit Hydrazin kann das Gleichgewicht völlig auf die Seite von Pyruvat und NADH verschoben werden.
Die während der Reaktion gebildete NADH-Menge ist äquivalent der L-Lactat-Menge. NADH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 365 nm photometrisch zu bestimmen.

2.2. Durchführung

2.2.1. Reagenzien:

Lösung 1: 0,5 M Glycinpuffer (pH 9,0), 0,4 M Hydrazin
Lösung 2: 27 mM NAD
Lösung 3: LDH (2mg LDH/ml)

2.2.2. Enteiweißung

1,0 ml 0,6 N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit
0,5 ml Blut aus ungestauter Vene gemischt und anschließend 10 min zentrifugiert.

2.2.3. Bestimmungsansatz:

2,00 ml Lösung 1
0,20 ml Überstand nach Enteiweißung
0,20 ml Lösung 2
0,02 ml Lösung 3

Für den Leerwert wird der Überstand nach Enteiweißung durch 0,20 ml Perchlorsäure ersetzt.
Anschließend werden Proben und Leerwert für 60 min in ein Wasserbad von 25° C gebracht.

Nach Messung der Extinktionen der Proben und des Leerwertes gegen Luft wird die Extinktionsdifferenz

$$E_{Probe} - E_{Leerwert} = \Delta E$$

mit dem Berechnungsfaktor 91,3 multipliziert und daraus der Lactatgehalt des Blutes erhalten in mg/100 ml.

Den Bestimmungsansatz führte ich jeweils doppelt aus und zog den Mittelwert zur Auswertung heran.

3. Pyruvatbestimmung im Vollblut

3.1. Prinzip (nach CZOCK, R.; LAMPRECHT, W.)

Pyruvat wird in der von Lactat-Dehydrogenase katalysierten enzymatischen Reaktionen durch NADH zu L-Lactat reduziert.

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \rightleftharpoons \text{L-Lactat} + NAD^+$$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von L-Lactat und NAD. Gemessen wird die NADH-Abnahme, die äquivalent der Pyruvatmenge ist. NADH ist photometrisch bei 365 nm zu bestimmen.

3.2. Durchführung

3.2.1. Reagenzien:

Lösung 1: 0,7 M Trikaliumphosphat
Lösung 2: 2,5 mM NADH
Lösung 3: LDH (2mg LDH/ml)

3.2.2. Enteiweißung:

5 ml 1,0 N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit
5 ml Blut aus ungestauter Vene gemischt und dann 10 min zentrifugiert.

3.2.3. Pufferung:

5 ml des Überstandes werden mit 2,5 ml Lösung 1 gemischt, 15 min in ein Eisbad gebracht und anschließend filtriert.

3.2.4. Bestimmungsansatz:

In eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke werden nacheinander pipettiert:
2 ml Filtrat und 0,2 ml Lösung 2.
Nach Mischen Bestimmung der Extinktion E_1.
Danach Zugabe von 0,02 ml Lösung 3 und mischen.
Nach weiteren 5 - 10 min kann man die Extinktion E_2 ablesen.
Ich führte den Bestimmungsansatz jeweils doppelt durch und zog den Mittelwert zur Auswertung heran.
Die Extinktionsdifferenz $E_1 - E_2 = \Delta E$ mit dem Faktor 7,97 multipliziert ergab den Pyruvatwert in mg/100 ml.

4. Glucosebestimmung im Vollblut

4.1. Prinzip (nach F.H. SCHMIDT)

Glucose wird in der durch Hexokinase katalysierten enzymatischen Reaktion durch ATP zu G-6-P phosphoryliert.

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

Durch das Enzym Glucose-6-phosphatdehydrogenase wird G-6-P in Gegenwart von NADP in Gluconat-6-P überführt.

$$\text{G-6-P} + \text{NADP}^+ \rightleftharpoons \text{Gluconat-6-P} + \text{NADPH} + \text{H}^+$$

Die aus NADP entstehende NADPH-Menge ist äquivalent der G-6-P- bzw. Glucose-Menge. NADPH ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei Hg 365 nm zu bestimmen.

4.2. Durchführung

4.2.1. Reagenzien:

Lösung 1: 0,3 M Triäthanolaminpuffer (pH 7,5)
4 mM $MgSO_4$
Lösung 2: 12 mM NADP
Lösung 3: 15 mM ATP
Lösung 4: HK/G6P-DH = 125 U/ml

4.2.2. Enteiweißung

1,0 ml ca. 0,33 N Perchlorsäure (eiskalt) werden mit 0,1 ml Blut aus ungestauter Vene gemischt und anschließend 10 min zentrifugiert.

4.2.3. Bestimmungsansatz:

2,50 ml Lösung 1
0,20 ml Überstand nach Enteiweißung
0,10 ml Lösung 2
0,10 ml Lösung 3
mit dem Plastikspatel wurde gut gemischt und Extinktion E_1 gemessen. Danach Zugabe von 0,02 ml Lösung 4.
Nach dem Stillstand der Reaktion (10 min) E_2 abgelesen.
Den Bestimmungsansatz führte ich jeweils doppelt durch und bildete den Mittelwert.
Die Extinktionsdifferenz $E_1 - E_2 = E$ wurde gebildet und danach die Glucosekonzentration über E aus der Werte-Tabelle für die Bestimmung in mg/100 ml, der Fa. Boehringer entnommen, deren Reagentien-Test-Combination für die Messung benutzt wurde.

5. Messung der Blutgase und der Werte des Säure-Basen-Systems

Folgende Parameter wurden mit dem Blut-Mikrosystem BMS 3 MK 2 der Firma Radiometer Kopenhagen bestimmt:

Hb	=	Hämoglobingehalt
pH	=	aktuelles pH aus nativem Blut
pCO_2	=	arterieller Kohlendioxyddruck (mm Hg)
pO_2	=	arterieller Sauerstoffdruck (mm Hg)
HCO_3	=	Carbonat (mmol/l)
TCO_2	=	Totales CO_2 (mmol/l)
BE	=	Base Excess (mmol/l)
SBE	=	Standard Base Excess (mmol/l)
SAT	=	Sauerstoffsättigung (O_2 in %)
SBC	=	Standardbicarbonat (mmol/l)

Zur Blutentnahme aus dem hyperämisierten Ohrläppchen verwendete ich heparinisierte Kapillarröhrchen (Länge: 125 mm, Inhalt: 140 - 160 mikroliter) oben genannter Firma.
Es wurden immer Doppelbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert zur Auswertung herangezogen. Vor jeder einzelnen Bestimmung wurde das Gerät geeicht. Es war an einen Kleincomputer angeschlossen, der obige Parameter ausgab.

6. Lungenfunktionsmessung

Um die statischen und dynamischen Lungenvolumina einschließlich der Diffusionskapazität zu messen, verwendeten wir das Body-Testgerät OM/04 der Firma Jaeger (Würzburg). Dieses Gerät war mit einer Rechenanlage, die aus einem Tischcomputer, einem Bandspeicher, einem Landzeitdatenspeichergerät und einem Datenausgabegerät bestand, verbunden. Dadurch war Datenerfassung, -speicherung und -verrechnung möglich, so daß auch die Sollwerte der jeweiligen Versuchsperson mit ausgegeben wurden.
Die statischen Lungenvolumina wurden unter BTPS-Bedingungen (= Body-Temperature Pressure Saturated) gemessen, alle dynamischen Volumina auf BTPS-Bedingungen umgerechnet.
Vor Versuchsbeginn wurde das Gerät geeicht.

7. Spiroergometrie

7.1. Ergometer

Es wurde das Ergometer Ergotest ER-1 verwendet, bei dem die drehzahlunabhängige Watteinstellung gewählt werden konnte. Wir benutzten statt eines Fahrradsattels einen Sessel mit kurzer planer Sitzfläche und Armstützen, um die Blutentnahme zu erleichtern und die Unfallgefahr zu mindern.

7.2. Spirometrie

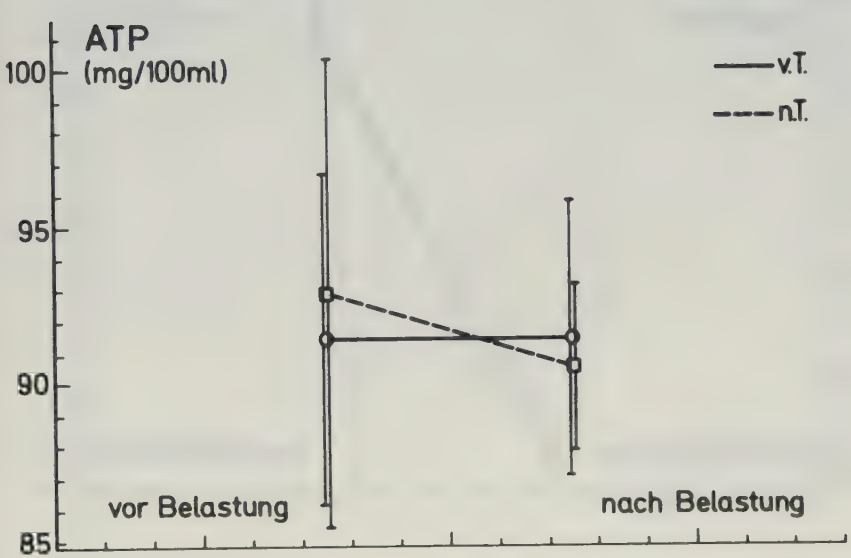
Hierfür bot sich der Ergopneumotest OM/05 Z im Lungenfunktionslabor der Medizinischen Poliklinik an, der ebenfalls an den Tischcomputer angeschlossen war.
In diesem Gerät arbeitet ein O_2-Analysator, der nach dem Ionenfluktuationsprinzip mit Zironiumzelle funktioniert. (Genauigkeit: 0,5 % absolut, Response: 0,1 sek.).
Der CO_2-Analysator arbeitet mit einem URAS (= Ultrarotabsorptionsschreiber) und hat dieselbe Genauigkeit und Response.
Auch hier wurden alle Ventilationsgrößen in BTPS angegeben, die O_2-Aufnahme in STPD (Standard Temperatur Pressure Dry) unter Berücksichtigung des Haldane Effektes.

8. Statistische Auswertung

Die Datenverarbeitung erfolgte im Rechenzentrum der Universität Würzburg. Für jede Gruppe der Meßwerte berechnete ich den Mittelwert (= MW), die Streuung und den mittleren Fehler des Mittelwertes (= MFM). Die senkrechten Balken in den Diagrammen geben den mittleren Fehler des Mittelwertes an. Die Prüfung auf Signifikanz vor Tabletteneinnahme (v. T.) und nach Tabletteneinnahme (n. T.) führte ich mittels des Student-t-Test paarweise durch, wobei ich den Unterschied als signifikant bezeichnete, wenn T 1.68 war.
Im allgemeinen sieht man bei biologischen Arbeiten eine Schwankungsbreite von 2p 0,05 für ausreichend an.
Dieser Wert entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

IV. U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E

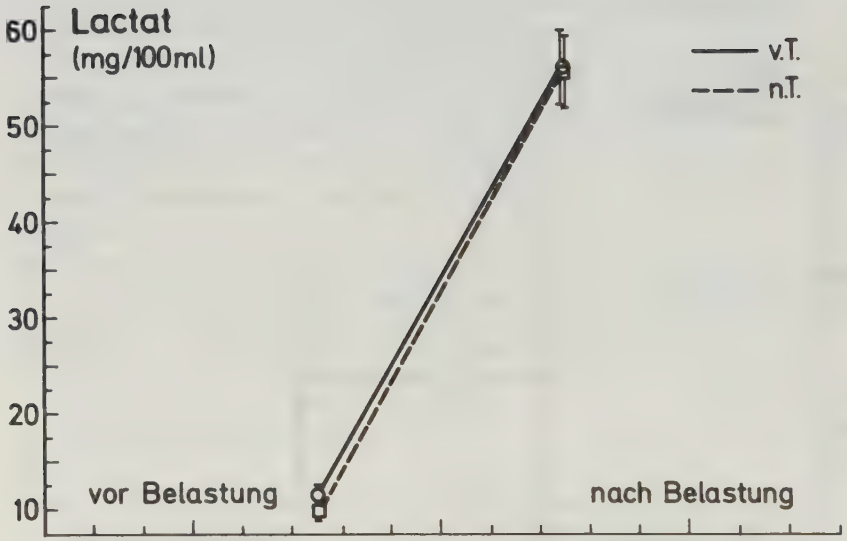
1. Verhalten von ATP im Vollblut



		MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a) vor Belastung					
vor Tabletten	(v.T.)	28.52	5.64	1.26	t 0.822
nach Tabletten	(n.T.)	30.02	5.95	1.33	n.s.
b) nach maximaler Belastung					
vor Tabletten		29.92	7.15	1.59	t 0.814
nach Tabletten		32.25	10.60	2.37	n.s.

Beim Vergleich der Mittelwerte vom ATP im Vollblut zeigte sich folgendes: Nach Tablettengabe und ergometrischer Belastung lag der ATP-Spiegel oberhalb dem vor Belastung. Keine Signifikanz aufgrund der großen Streubreite.

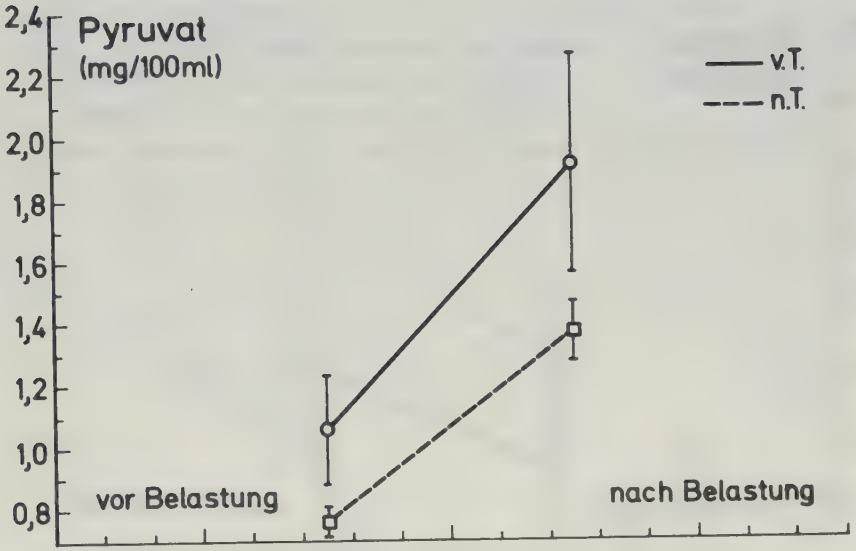
2. Verhalten von Lactat im Vollblut



		MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a)	vor Belastung				
	vor Tabletten	11.49	3.12	0.69	n.s.
	nach Tabletten	8.85	3.89	0.87	t 1.47
b)	nach maximaler Belastung				
	vor Tabletten	56.02	17.24	3.85	n.s.
	nach Tabletten	55.51	16.22	3.62	t 0.096

Nach Tabletteneinnahme konnte eine Verminderung des Lactats nachgewiesen werden. Parallel zum ATP war für Lactat vor dem ergometrischen Test eine Differenz erkennbar, und zwar hatte der Lactatspiegel vor Belastung eine deutliche Tendenz zur Signifikanz.

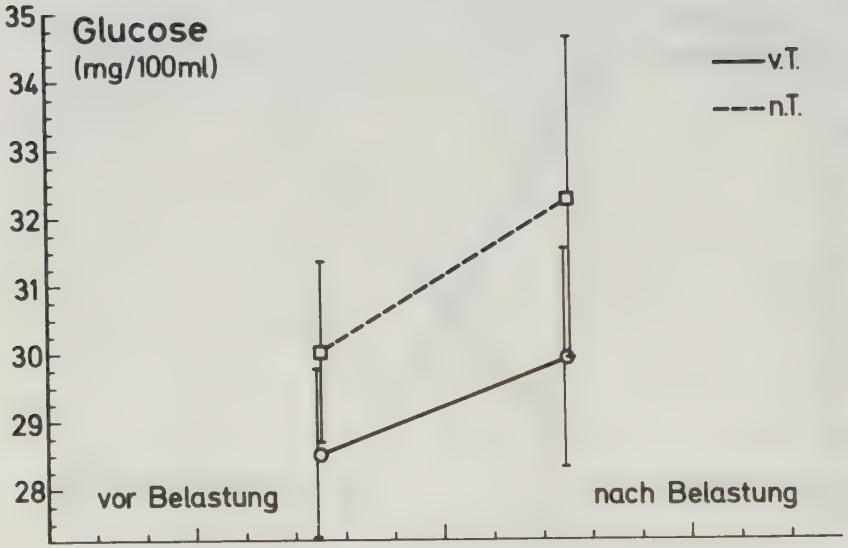
3. Verhalten von Pyruvat im Vollblut



		MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a)	vor Belastung				
	vor Tabletten	1.05	0.77	0.17	t + 1.656
	nach Tabletten	0.76	0.20	0.04	
b)	nach maximaler Belastung				
	vor Tabletten	1.91	1.53	0.35	
	nach Tabletten	1.37	0.42	0.09	t 1.52

Das Pyruvat zeigt eine signifikante Differenz sowohl vor als auch nach dem ergometrischen Test. Hierbei besteht ebenfalls eine deutliche Differenz vor und nach Einnahme der Tabletten. Die Werte sind eindeutig erniedrigt.

4. Verhalten von Glucose im Vollblut



		MW	Streuung	MFM	Signifikanz
a)	vor Belastung				
	vor Tabletten	91.47	19.76	5.28	n.s.
	nach Tabletten	92.90	30.86	7.48	
b)	nach maximaler Belastung				
	vor Tabletten	91.15	16.48	4.40	
	nach Tabletten	90.59	10.88	2.64	n.s.

Glucose zeigt vor und nach Kallikreingabe zwar kein eindeutig differentes Verhalten, jedoch eine deutlich unterschiedliche Tendenz: Die Glucosespiegel fallen unter Belastung ab. Sie liegen innerhalb der statistischen Streubreite, zeigen aber insgesamt Normwerte.

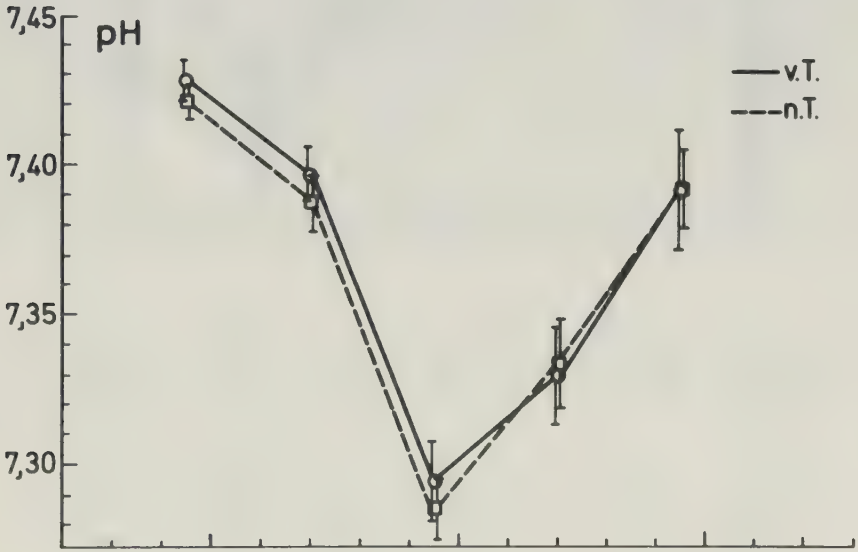
5. Verhalten der Blutgase und des Säure-Basen-Systems

Alle Werte wurden je 5 mal bestimmt:

I. Vor Belastung
II. Im Steady State bei Puls ca. 120 Schläge/Minute
III. Unmittelbar nach maximaler Belastung.
IV. 15 min. nach maximaler Belastung.
V. 30 min. nach maximaler Belastung.

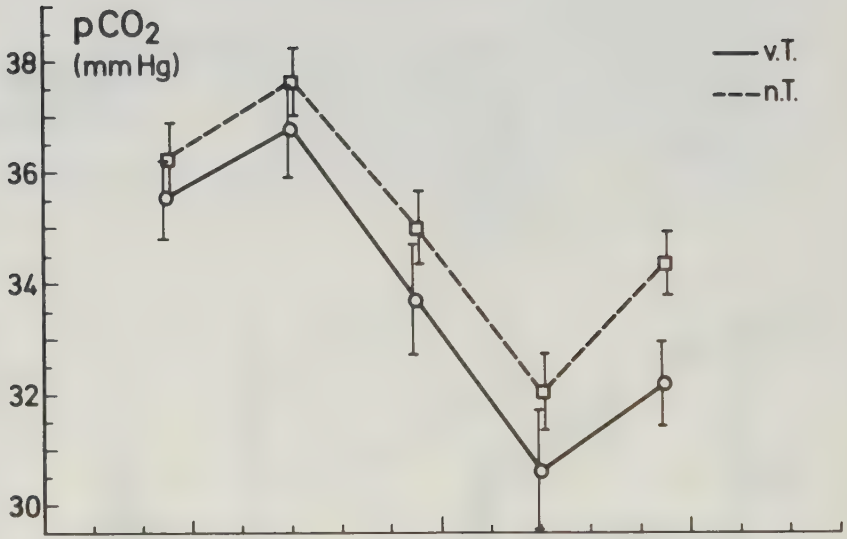
Diese römischen Ziffern werden im folgenden als Symbol für die Zeitpunkte genommen.

5.1. pH



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	7.42	7.39	7.29	7.32	7.39
	Streuung	0.0315	0.0426	0.0591	0.0712	0.0892
	MFM	0.0070	0.0094	0.013	0.0163	0.0199
n. T.	MW	7.42	7.38	7.28	7.33	7.39
	Streuung	0.o246	0.0454	0.0462	0.0664	0.058
	MFM	0.0055	0.0101	0.0103	0.0148	0.013
Signifikanz		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

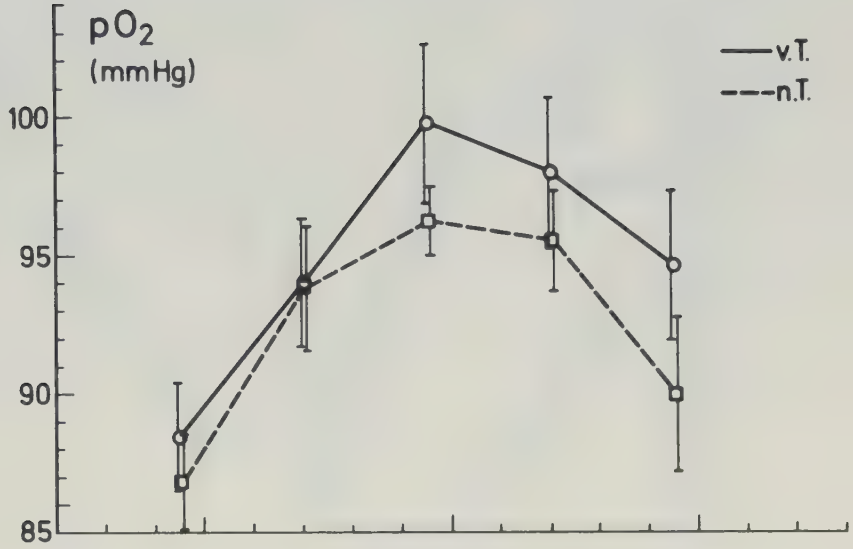
5.2. pCO_2



		I	II	III	IV	V
	MW	35.37	36.8	33.71	30.61	32.18
v. T.	Streuung	3.4	4.0	4.45	4.83	3.39
	MFM	0.76	0.89	0.99	1.1	0.75
	MW	36.26	37.63	35.00	32.00	34.34
n. T.	Streuung	2.8	2.7	2.9	3.0	2.5
	MFM	0.63	0.60	0.65	0.68	0.58
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	+
	T	0.695	0.767	1.024	1.103	2.278

Während bei der pH-Messung keine Signifikanzen zu beobachten waren, hat pCO_2 nach Tablettengabe einen deutlich höheren Kurvenverlauf, als vor der Einnahme.

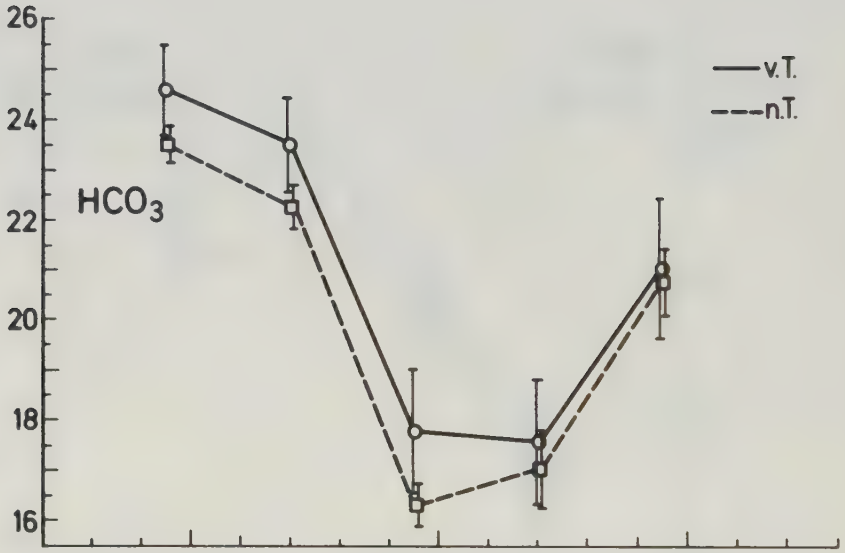
5.3. pO_2



		I	II	III	IV	V
	MW	88.4	94.0	99.81	98.04	94.68
v. T.	Streuung	8.3	10.38	12.8	11.81	12.11
	MFM	1.9	2.3	2.8	2.7	2.7
	MW	86.85	93.98	96.29	95.59	90.02
n. T.	Streuung	7.79	10.03	5.4	7.7	12.15
	MFM	1.7	2.2	1.2	1.81	2.7
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	T	0.63	0.053	1.108	0.743	1.199

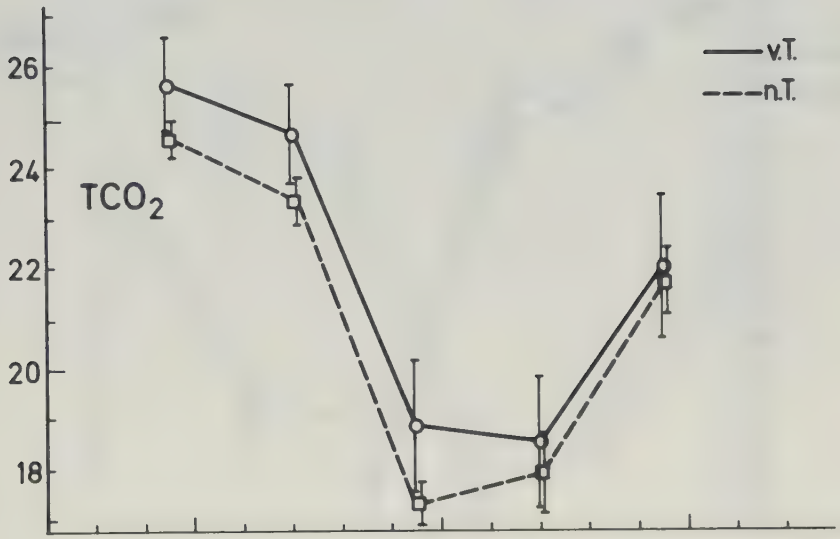
pO_2 zeigt einen niedrigeren Kurvenverlauf nach Tabletteneinnahme. Eine eindeutige Tendenz ist lediglich nach 30 min Belastung zu beobachten.

5.4. HCO_3



		I	II	III	IV	V
	MW	24.57	23.51	17.80	17.58	21.04
v. T.	Streuung	3.9	4.03	5.41	5.23	6.12
	MFM	0.89	0.92	1.24	1.23	1.40
	MW	23.51	22.26	16.32	17.04	20.77
n. T.	Streuung	1.51	1.95	1.84	3.49	2.9
	MFM	0.33	0.43	0.41	0.78	0.66
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	T	1.136	1.246	1.151	0.383	0.178

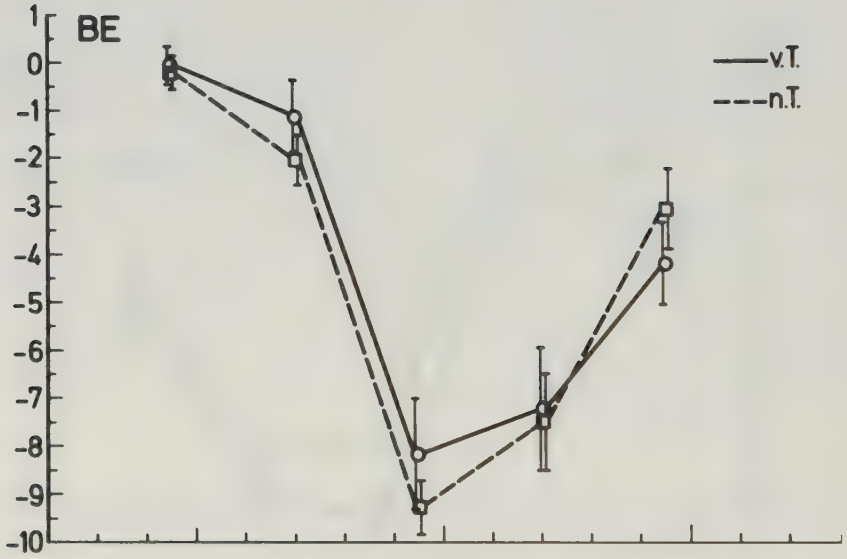
5.5. TCO_2



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	25.66	24.68	18.90	18.58	22.06
	Streuung	4.10	4.20	5.71	5.52	6.2
	MFM	0.94	0.97	1.31	1.30	1.40
n. T.	MW	24.58	23.36	17.55	17.96	21.77
	Streuung	1.55	1.98	1.87	3.57	2.99
	MFM	0.34	0.44	0.41	0.79	0.66

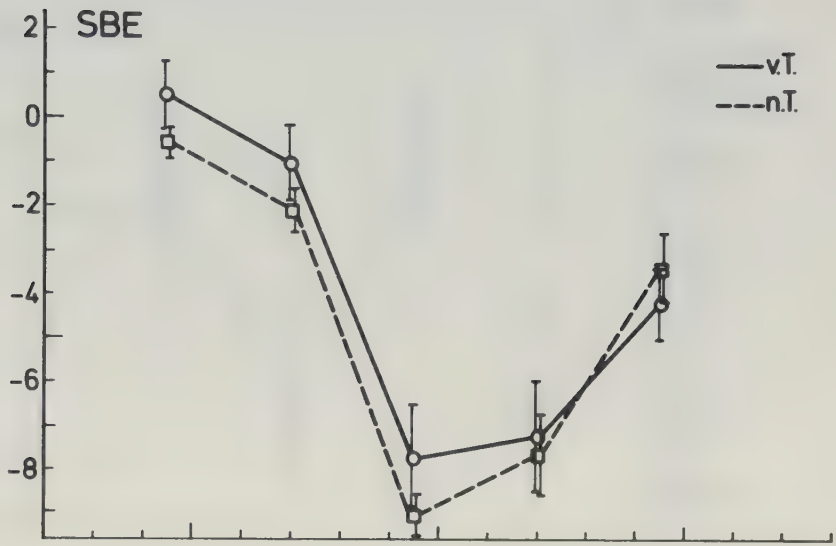
keine Signifikanz

5.6. BE



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	-0.58	-0.12	-8.17	-7.23	-0.41
	Streuung	1.65	3.28	5.03	5.42	3.66
	MFM	0.40	0.75	1.15	1.27	0.86
n. T.	MW	-0.22	-2.4	-9.29	-7.51	-3.08
	Streuung	1.52	2.36	2.46	4.50	3.6
	MFM	0.34	0.52	0.55	1.00	0.81
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	T	0.308	1.00	0.88	0.175	0.953

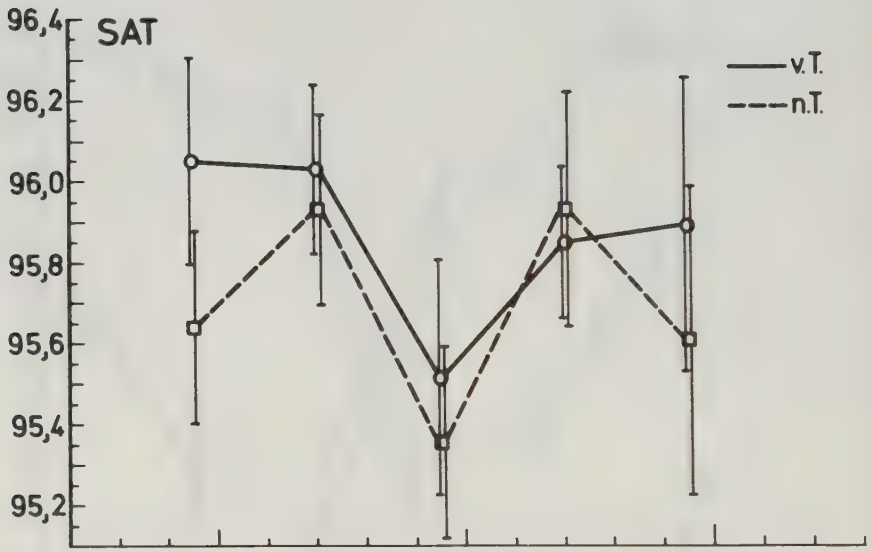
5.7 SBE



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	0.535	-1.01	-7.72	-7.22	-4.16
	Streuung	3.33	3.71	5.29	5.39	3.6
	MFM	0.76	0.852	1.2	1.27	0.83
n. T.	MW	-0.53	-2.10	-9.03	-7.65	-3.3
	Streuung	1.52	2.2	2.21	4.13	3.48
	MFM	0.34	0.50	0.49	0.925	0.78

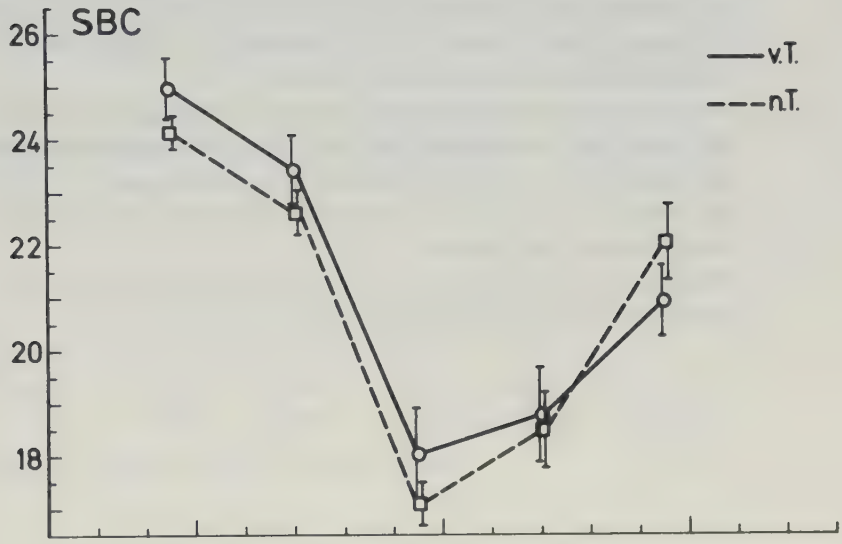
keine Signifikanzen

5.8. Sauerstoffsättigung (SAT)



		I	II	III	IV	V
v. T.	MW	96.05	96.03	95.51	95.84	95.89
	Streuung	1.14	0.92	1.29	0.81	1.60
	MFM	0.25	0.20	0.28	0.18	0.35
n. T.	MW	95.64	95.93	95.35	95.93	95.60
	Streuung	1.06	1.04	1.05	1.28	1.70
	MFM	0.23	0.23	0.23	0.28	0.38
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	T	1.175	0.320	0.428	0.238	0.544

5.9. Standardbicarbonat (SBC)



		I	II	III	IV	V
	MW	24.98	23.46	18.04	18.78	20.95
v. T.	Streuung	2.53	2.84	3.79	3.83	2.86
	MFM	0.58	0.65	0.86	0.90	0.67
	MW	24.15	22.64	17.09	18.49	22.08
n. T.	Streuung	1.31	1.94	1.74	3.19	3.22
	MFM	0.29	0.43	0.39	0.71	0.72
	Signifikanz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	T	1.3	1.06	1.011	0.257	1.131

Wie sich zeigt, verhalten sich die Parameter HCO_3, TCO_2, BE, SBE und SBC annähernd parallel. Allgemein ergibt sich eine Nach-unten-Verschiebung dieser Kurven nach Tabletteneinnahme, die in Phase I (vor Belastung) und II (Steady State) deutliche Differenzen zeigt.
Bei der Sauerstoffsättigung fällt eine Differenz nur in der Phase vor Belastung auf. Die Sauerstoffsättigung ist geringer nach Tabletteneinnahme vor Belastung.
Der starke Abfall in III spiegelt letztlich die Stoffwechselbelastung wieder.
Nach 30 min (Phase V) wird interessanter Weise der Ausgangswert nicht wieder erreicht.

6. Verhalten der statischen, dynamischen Lungenvolumina und der Diffusionskapazität

	EAV 1	TK 1	RV 1	RV %	TCO-SB ml
Soll	5.42	6.86	1.46	21.48	35.85
v. T.	4.32	5.79	1.47	25.33	30.6o
n. T.	4.26	5.91	1.64	27.38	30.00

	TCO/m^2 ml	VC 1	FEV_1 l	FEV %	MEF
Soll	18.30	5.50	4.26	80.23	-
v. T.	15.88	5.35	4.55	85.84	10.51
n. T.	15.90	5.38	4.54	88.30	9.81

keine signifikanten Veränderungen

7. Verhalten der spiroergometrischen Meßgrößen

7.1. Leistung

Für die geleisteten Wattzahlen ergaben sich folgende Mittelwerte:

	MW	MFM
Sollwert	285.2o	9.44
Watt v. T.	252.75	11.24
Watt n. T.	261.25	9.13
Signifikanz	n.s.	

7.2. Puls bei maximaler Leistung

	MW	MFM
Sollwert	178.2	0.9
Puls v. T.	174.05	4.4
Puls n. T.	176.9	2.9
Signifikanz	n.s.	

Trotz gestiegenen Wattleistungen änderte sich die Pulszahl nur wenig. Anstieg von 174.05 vor Tabletteneinnahme auf 176.9 und ohne Signifikanz.

7.3. Puls in Ruhe und 10 min nach maximaler Leistung

		Ruhepuls	Puls 10 min nach max. Leistung
v. T.	MW	84.35	99.85
	MFM	3.0	3.44
n. T.	MW	84.5	100.6
	MFM	2.8	2.22
Signifikanz		n.s.	n.s.

7.4. Verhalten im Steady State

Bei einem Puls von 125 - 135 Schlägen pro Minute wurde die Wattzahl für 3 Minuten beibehalten und erst dann wieder um 1/2 Watt pro kg Körpergewicht gesteigert. Diese 3 Minuten sind als Steady State bezeichnet. Die Wattzahl in dieser Phase (= STST Watt) und die genaue Pulszahl (= STST Puls) wurden registriert.

		STST Watt	STST Puls
v. T.	MW	131	133.15
	MFM	8.6	2.56
n. T.	MW	123.5	130.35
	MFM	7.9	1.45
Signifikanz		n.s.	n.s.

7.5. AMV (= max. Atemminutenvolumen)

Zur Auswertung wurde der maximale Wert des Atemminutenvolumens, also kurz vor Ende der maximalen Leistung herangezogen.

	MW	MFM
AMV-Sollwert	114.2	2.91
AMV v. T.	94.60	6.56
AMV n. T.	96.65	5.54
Signifikanz	n.s.	

7.6. Maximale Sauerstoffaufnahme (= Vo_2) l/min

	MW	MFM
v. T.	2.82	0.16
n. T.	3.02	0.13
Signifikanz	n.s.	

Geringfügige Erhöhung der maximalen O_2-Aufnahme nach Tablettenaufnahme.

7.7. Maximale Sauerstoffaufnahme je kg Körpergewicht = V O_2/kg KG (l/min x kg)

	MW	MFM
v. T.	0.03628	0.00148
n. T.	0.03733	0.00093
Signifikanz	n.s.	

Minimaler Anstieg der max. Sauerstoffaufnahme je kg Körpergewicht nach Tabletteneinnahme.

7.8. Volumen Sauerstoff je Pulsschlag bei maximaler Leistung (= VO_2/Puls)

	MW	MFM
v. T.	16.92	0.94
n. T.	17.57	0.69
Signifikanz	n.s.	

8.1. Der respiratorische Quotient (= RQ)

Im folgenden wird zunächst der RQ in Ruhe angegeben. Dann wurde ausgewertet, bei welcher Wattzahl der RQ größer als 1.0 ist, denn dann erreicht der Proband den Bereich seiner Leistungsreserven (RQ 1 Watt).
Weiterhin wird der RQ zum Zeitpunkt der maximalen Leistung angegeben (RQ max. Leistung).
In der Erholungspause habe ich die Zeit angegeben, die der RQ brauchte, um unter 1.0 zu sinken (RQ 1 min).
Zuletzt wird der RQ 10 min nach maximaler Belastung (RQ 10 min Erholung) zur Auswertung genommen.

		RQ_{Ruhe}	RQ 1_{Watt}	RQ max. Bel.	RQ 1_{min}	$RQ_{10\ min}$
v. T.	MW	0.746	198	1.162	7.55	0.951
	MFM	0.205	13.11	0.293	0.515	0.0435
n. T.	MW	0.798	189.5	1.183	8.10	0.925
	MFM	0.104	9.65	0.218	0.354	0.0224
Signifikanz		+	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

RQ Ruhe ist von 0.746 auf 0.798 signifikant angestiegen.

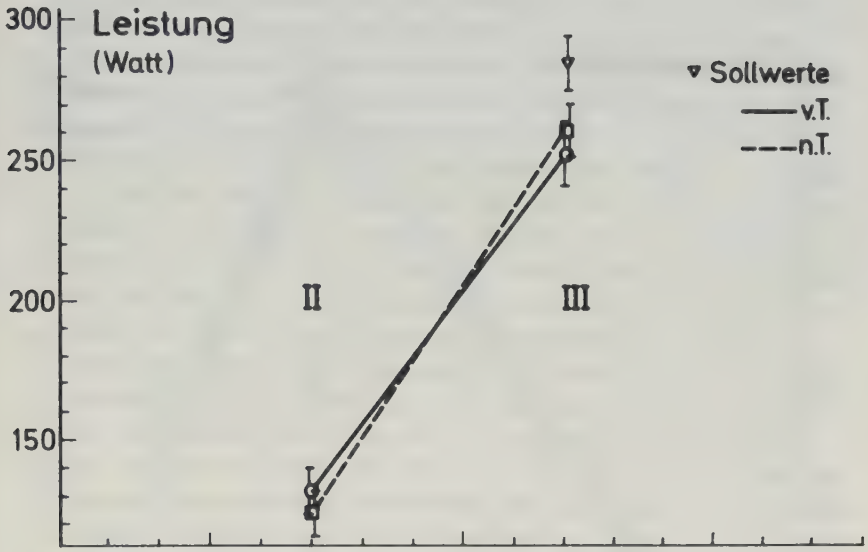
8.2. Das Atemäquivalent (= AÄQ)

Wert bei maximaler Belastung

	MW	MFM
v. T.	33.65	1.323
n. T.	31.97	0.984
Signifikanz	n.s.	

Das Atemäquivalent ist ein Maß für die Ökonomie der Atmung.
Nach Tabletteneinnahme Absinken des AÄQ.

9.1. Verhalten der Leistung in Watt

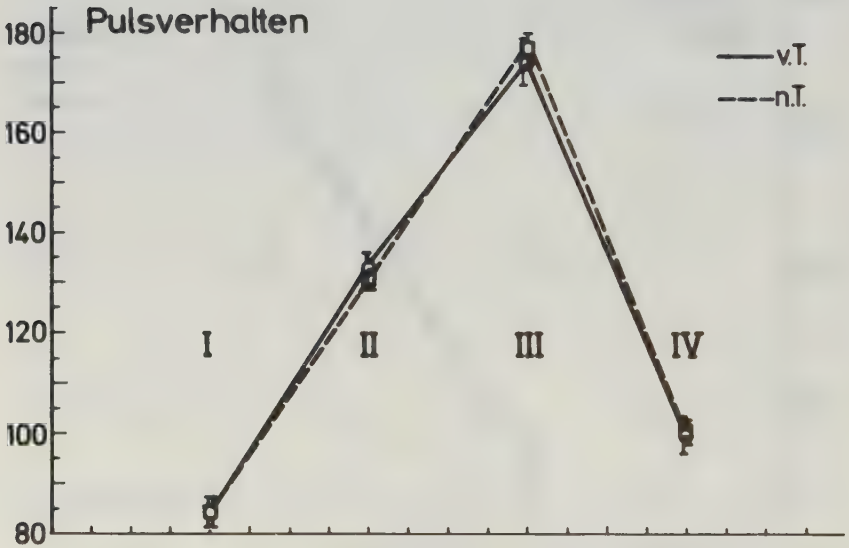


Leistungsanstieg ohne signifikante Differenz

II STST

III Max. Leistung

9.2. Pulsverhalten



I Ruhe
II STST
III Max. Leistung
IV 10 min nach Belastung

ungefähr paralleles Verhalten sichtbar

V. D I S K U S S I O N

Biologische Systeme sind in der Regel keine geschlossenen, sondern immer offene Systeme. Über den Ablauf eines derartigen Prozesses entscheiden das Substratangebot und die Menge und Qualität der umsetzenden Enzyme. Dadurch kann je nach Beteiligung verschiedener Faktoren ein- und derselbe Stoff sowohl fördernd, als auch hemmend wirken.
Als ein derartiges Schlüsselsystem ist das Kallikrein-Kinin-System zu bezeichnen. Während Haberland hierin entwicklungsgeschichtlich ein Primitivsystem sieht, formuliert Fritz in der gleichen Richtung, daß es praktisch überall vorkomme. Es ist vom Zentralnervensystem unabhängig und nimmt eine Schlüsselrolle in Aktivierungs-, Synthese-, Regulations- und Regenerationsprozessen ein. Kallikrein ist vorwiegend eine Proteinase, daneben wirkt es esterspaltend und setzt ein histidinreiches Peptid frei. Es entsteht vorwiegend im Gastrointestinaltrakt und seinen Anhangsdrüsen. Aus Kininogenasen setzt das Kallikrein die Kinine frei, die die eigentlichen Wirksubstanzen im Kallikrein-Kinin-System sind.
Sie wirken unter anderem auf die Prostaglandin-Synthese ein, stimulieren auch die Glucoseaufnahme in die Muskelzelle. Ferner bestehen Einwirkungen auf Schmerzrezeptoren und die chemotaktischen Effekte der Leukozyten. Interaktionen mit dem Gerinnungssystem und dem Fibrinolyse-System werden diskutiert.
Solche pharmakologisch wirksame Substanzen sind häufig unter Belastungsbedingungen besonders gut zu testen. Kreislaufaktive Substanzen, wie das Kallikrein, können routinemäßig unter ergometrischer Belastung getestet werden, um in Kombination mit der Auswertung entsprechender Laborwerte zu detaillierten Aussagen über die Stoffwechselwirkung zu gelangen. Als Wirkstoff, der die arterielle Gefäßversorgung verbessern soll, wurde das Kallikrein gewählt. Kallikrein bildet, wie oben schon erwähnt, Kinine aus der inaktiven Vorstufe Kiniogen. Wichtiger als die dadurch zustandekommende Gefäßerweiterung ist wohl, daß es durch Veränderung

der Flußgeschwindigkeit von anorganischen Ionen und Nährstoffmolekülen durch Membranen den Transport von Glucose durch die Membrane von Mucosazellen beeinflußt (Meng). Denhardt und Habrich konnten darüber hinaus auch eine Beeinflussung des Transportes anorganischer Ionen, wie Natrium und Kalium demonstrieren. Moriwaki und Mitarbeiter konnten zeigen, daß der Transport einzelner Aminosäuren sowohl durch Kallikrein als auch durch Bradykinin beeinflußt wird. Rabes sowie Schachtschabel wiesen nach, daß auch der Transport von Nukleotiden durch das Kallikrein-Kinin-System in ähnlicher Weise gesteigert wird wie der Transport der Glucose.

Held und Mitarbeiter, die unter Bedingungen des Sauerstoffmangels den Einfluß von Kallikrein auf EEG und bestimmte psychometrische Tests untersuchten und dabei deutliche Besserungen feststellten, nehmen an, daß die Grundlage der physiologischen und pharmakologischen Kininwirkungen Permeabilitätssteigerungen von Zellmembranen seien, wodurch es zu Steigerungen der Diffusionsgeschwindigkeiten von anorganischen Ionen sowie Glucose und Sauerstoffmolekülen durch Membranen komme.

Sie meinen, daß die früher als wesentlich angesehene Eigenschaft der Vasodilatation von untergeordneter Bedeutung sei.

Wassmann und Holbach konnten ebenfalls feststellen, daß es bei ischämischen Insulten infolge eines Hirnarterienverschlusses und hierdurch verursachten bereits lange bestehenden neurologischen Ausfällen unter Kallikrein zu Besserungen sowohl der klinischneurologischen Befunde als auch des EEGs kam.

Bei unseren Untersuchungen unter ergometrischer Belastung interessierte uns insbesondere das Verhalten der für den Energieumsatz wichtigen Parameter Lactat, Pyruvat, des ATP in den Erythrozyten etc. Weiterhin untersuchten wir den Säure-Basen-Haushalt des Blutes sowie die Lungenfunktion unter oben genannten Aspekten.

Es konnte gezeigt werden, daß nach Einnahme von Padutin 100 die Mittelwerte für ATP oberhalb der Mittelwerte vor Belastung lagen. Allerdings waren diese Werte nicht signifikant aufgrund der großen Streubreite (Abb. 1).
Parallel hierzu zeigte das Lactat vor dem ergometrischen Test eine signifikante Differenz. Nach der Ergometrie ist die Differenz nur noch andeutungsweise vorhanden und nicht mehr signifikant (Abb. 2).
Auffallend war, daß das Pyruvat eine deutliche signifikante Differenz sowohl vor als auch nach ergometrischem Test zeigte. Hierbei besteht ebenfalls eine deutliche Differenz vor und nach Einnahme von Padutin 100. Die Werte sind eindeutig erniedrigt (Abb. 3).
Interessant ist, wie die Verhältnisse zur Glucose liegen. Vor und nach Einnahme des Medikamentes läßt sich zwar keine Signifikanz zeigen, aber es zeigt sich doch eine deutlich differente Tendenz des Glucoseverhaltens, so daß die Werte unter der Belastung deutlich vermindert werden. Betrachtet man die Werte, so liegen diese innerhalb der statistischen Streubreite, zeigen aber insgesamt Normwerte. Unter diesem Gesichtspunkt ist kaum mit einer statistischen Signifikanz dieser Werte zu rechnen (Abb. 4).
Der Säure-Basen-Haushalt ließ analoge Abweichungen erkennen. Entscheidend dürfte aber sein, daß PCO_2 nach dem Medikament einen deutlich höheren Kurvenverlauf zeigte und das PO_2 einen niedrigeren Kurvenverlauf als vorher. Eine Signifikanz ist lediglich nach 30 min Belastung zu sehen (Abb. 5 und 6).
Das Standard-Bicarbonat war während der gesamten ergometrischen Belastung niedriger, insbesondere auch, was das Maximum betrifft. Diese Daten waren ebenfalls nicht signifikant, aber im Zusammenhang mit den vorher erwähnten Abweichungen des Pyruvats und der Glucose muß an eine bessere Utilisation des Sauerstoffs gedacht werden. Ob dieser Mechanismus über eine Beeinflussung des Insulinspiegels geht oder lediglich eine bessere Utilisation der Glucose bedeutet, kann zur Zeit noch nicht entschieden werden.

Ein weiterer Punkt, der für eine bessere Utilisation der Glucose spricht, ist die signifikante Abweichung des RQ. Dieser betrug im Mittel 0,746 und stieg nach Padutin-Gabe auf 0,798 an, wobei die Unterschiede sich statistisch sichern ließen.
Die statischen und dynamischen Lungenvolumina ließen keine signifikanten Abweichungen erkennen.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Kallikrein wurde in einer Dosis von 3 x 200 KE (Padutin 100) täglich über 7 Tage an 20 Testpersonen verabfolgt. ATP, Lactat, Pyruvat, Glucose, RQ und Säure-Basenhaushalt wurden in ergospirometrischer Belastung vor und nach Applikation des Kallikrein an 20 jungen Probanden untersucht.

Unter den oben skizzierten Versuchsbedingungen sahen wir eine Vermehrung von ATP im Blut, eine Verminderung von Lactat und insbesondere von Pyruvat. Die Glucose zeigte unter diesen Bedingungen einen Abfall im Blut bei gleichzeitigem Ansteigen des RQ. Der Säure-Basenhaushalt ließ ähnliche Abweichungen erkennen: pCO_2 hatte nach Padutin einen deutlich höheren, pO_2 einen niedrigeren Kurvenverlauf als vor Einnahme des Medikamentes. Das Standardbicarbonat zeigte während des gesamten ergometrischen Tests niedrigere Werte.

Im Zusammenhang mit den beschriebenen Abweichungen von Pyruvat und Glucose muß an eine bessere Sauerstoff-Utilisation gedacht werden. Im Sinne einer Ökonomisierung des Stoffwechsels werden die Ergebnisse mit der vorliegenden Literatur diskutiert.

Herrn Professor Dr. med. W. Gross danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas. Ganz besonders danke ich ihm für seine stete Diskussionsbereitschaft, seine nette Anleitung und seine Ratschläge, die mir bei dieser Arbeit halfen.

Herrn Professor Dr. med. H. Franke danke ich für die großzügige Überlassung des Arbeitsplatzes an seiner Klinik und die Übernahme des Korreferates.

Sehr herzlich danke ich Frau Dr. I. Haubitz, die mir bei der statistischen Auswertung half.

Fräulein S. Cirulis danke ich für die Einführung in die Untersuchungsmethoden und für die Hilfestellung bei der Arbeit im Labor.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ADAM, H.: Bestimmung der Adenylsäuren
In: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie (1962)

CASPARY, W.F., CREUTZFELDT, W.: Kininogenases-Kallikrein. 1. Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale. G.L. Haberland and J.W. Rohen. Schattauer, Stuttgart- New York 1972 S. 67 - 73

CZOCK, R., LAMPRECHT, W.: In: Methoden der enzymatischen Analyse, H.U. Bergmeyer, 3. Auflage, Band II Verlag Chemie Weinheim 1974, S. 1491

DENNHARDT, R., HABERICH, F.J.: In: Kininogenases-Kallikrein. 1. Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, G.L. Haberland and J.W. Rohen (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1973, S. 81 - 88

FREY, E.K., KRAUT, H.: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. Nannyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 133, 1 (1928)

FREY, E.K., KRAUT, H.: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. Enke, Stuttgart 1968

GROSS, W.: persönliche Mitteilung

GROSS, W.: Trennung der thermolabilen und der thermostabilen gefäßerweiternden Substanz aus Harn.
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 132, 93 (1959)

GUTHMANN, J., WAHLEFELD, A.W.: In: Methoden der enzymatischen Analyse, H.U. Bergmeyer, 3. Auflage, Band II Verlag Chemie Weinheim 1974, S. 1510

HABERLAND, G.L., ROHEN, J.W., BLÜMEL, G., HUBER, P.: Kininogenases. Kallikrein. 3rd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale - Proliferations, Reparation and Function. Schattauer, Stuttgart-New York 1975, S. 57 - 62

FRITZ, W.: Fortschritte Androloge. 6, 6 (1977)

HELD, K.: In: Kininogenases, Kallikrein. 3rd Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale - Proliferations, Reparation and Function, G.L. Haberland, J.W. Rohen, G. Blümel, P. Huber (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1975, S. 101 - 106

HELD, K., HOHLWECK, P., ATHANASSENAS, G.: Der Effekt von Kallikrein auf die visuelle Aufmerksamkeit und das EEG des Menschen im Sauerstoffmangel
In: Die Medizinische Welt F.K. Schattauer, Stuttgart-New York 1976, S. 48

HOHORST, H.J., KREUTZ, F.H., BUCHER, Th.: Biochem. Z. 332, 18 (1959)

KIENTZ, Th., SCHILL, W.B.: Orale Kallikreintherapie der Asthenozoospermie.
In: Fortschritte der Medizin 34, 2102 - 2106 (1977)

MELLEROWICZ, H.: Ergometrie, 2. Auflage
München, Urban & Schwarzenberg 1975

MENG, K., HABERLAND, G.L.: In: Kininogenases. Kallikrein. 1st Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale - Proliferations, Reparation and Function, G.L. Haberland, J.W. Rohen (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1973, S. 75 - 80

MORIWAKI, C., FUJIMORI, H.: In: Kininogenases. Kallikrein. 3rd Symposium on Physiological Rationale-Proliferations, Reparation and Function, G.L. Haberland, J.W. Rohen, G. Blümel, P. Huber (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1975, S. 57 - 62

MORIWAKI, C., MORIYA H., YAMAGUCHI, Y., KIZUKI, K., FUJIMORI, H.: In: Kininogenases. Kallikrein. 1st Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale, G.L. Haberland, J.W. Rohen (eds.) Schattauer, Stuttgart-New York 1973, S. 57 - 66

NEDJABAT, T., EBIGER, H., BIRTEL, F.J.: Zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen mit BAY b 7979, objektiviert durch Tc-99 m-Muskelclearence. In: Die Medizinische Welt 27 (N.F.) 1585 - 1587 (1976)

NOWACKI, P.: Die Bedeutung des Ventilatoren-RQ bei ergometrischer Leistung.
In: Kongreßbericht des I. Internat. Seminars für Ergometrie. Hrsg. v. H. Mellerowicz u. G. Hangen, Berlin, Ergen-Verlag 1965, S. 92

PHILIPPI, H.: 28. Ärztekongreß, Berlin, 5.-9.6.1979

RABES, H.M.: Kininogenases-Kallikrein 4 rd. Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale. G.L. Haberland, J.W. Rohen and T. Suzuki (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S. 127 - 135

SCHACHTSCHABEL, D.O., WEVER, J., ROHEN, J.W.: Kininogenases-Kallikrein 4 rd. Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale. G.L. Haberland, J.W. Rohen and T. Suzuki (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S. 119 - 125

SCHILL, W.B.: Die Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen mit Kallikrein. Dtsch. med. Wschr. 101. Jahrgang 49, 1773 - 1778 (1976)

SCHMIDT, F.H.: Klin. Wschr. 39 (1961) 1244

VORBERG, G.: Effektive Therapie chronisch-arterieller Durchblutungsstörungen mit Nico-Padutin® forte
Münchner Med. Wschr. 118. Jahrgang 44, 1429 - 1432 (1976)

WASSMANN, H., HOLBACH, K.H.: Zur Wirkung des Nico-Padutin forte beim Hirninfarkt.
Med. Welt 29 (N.F.), 404 (1978)

WICKLMAYER, M.G., DIETZE, G.: Kininogenases-Kallikrein 4 rd. Symposium on Physiological Properties and Pharmacological Rationale. G.L.Haberland, J.W. Rohen and T. Suzuki (eds.). Schattauer, Stuttgart-New York 1977 S. 299 - 307

Lebenslauf

Am 3. Mai 1949 wurde ich als Sohn des Orthopädie-Schuhmachermeisters Friedrich Burchhardt und seiner Frau Luise, geborene Lautenbach, in Göttingen geboren.
In Germershausen besuchte ich die Volksschule bis zum Übertritt in das Humanistische Gymnasium Münnerstadt, an dem ich 1969 mein Abitur ablegte.
Von 1970 bis 1975 absolvierte ich an der Universität Würzburg das Studium der Medizin. Nach dem Examen promovierte ich 1976 bei Prof. Dr. W. Gross in Würzburg zum Dr. med. Mit Ableistung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich 1977 die Approbation als Arzt.
Während der klinischen Semester Medizin begann ich das Studium der Zahnheilkunde und beendete es im Oktober 1979 mit dem Staatsexamen und der Approbation als Zahnarzt.
Seit dem 1.11.79 bin ich als Assistent an der Klinik und Poliklinik für Kiefer und Gesichtschirurgie der Universität Würzburg tätig.

Friedrich Burchhardt

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80